Lane Medical Library

Ueber die

Wirkung der Ortho-Oxydiphenylcarbonsäure

(Phenylsalicylsäure).

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 10. August 1892

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Felix Bock

aus Nakel a. d. Netze.

OPPONENTEN:

Hr. Dd. med. Max Hirsch.
- Dd. med. William Kramm.
- Dd. med. Alfred Mode.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Seinen theuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

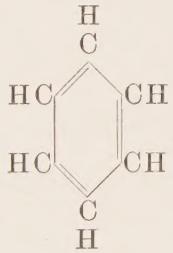
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

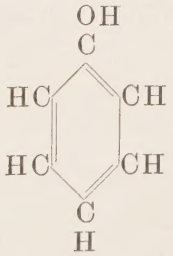
https://archive.org/details/wirkungderorthoo0000feli

Die Orthooxydiphenylcarbonsäure entstammt einer Reihe chemischer Körper, von denen namentlich in neuerer Zeit viele in unsern Arzneischatz übergegangen sind. Theils sind es Antifebrilia und Antirheumatica, theils Antiseptica und Antiparasitica, welche sich aus dieser Reihe, der Benzolreihe, ableiten.

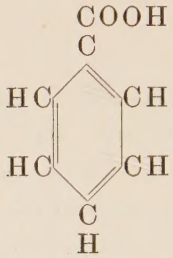
Um von der Formel des Benzols C_6H_6 die Formel unserer Säure abzuleiten, muss man im Benzolring drei Wasserstoffatome substituiren, und zwar das erste durch OH, das zweite durch COOH und das dritte durch C_6H_5. Wir haben da, wenn wir einen Wasserstoff des Benzols



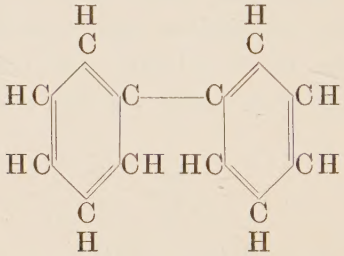
durch das Hydroxyl OH ersetzen, die Carbolsäure:



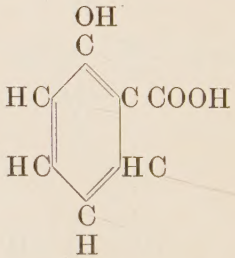
wenn wir einen Wasserstoff durch die Carboxylgruppe COOH ersetzen, die Benzoësäure:



wenn wir einen Wasserstoff durch den Phenylrest C_6H_5 ersetzen, das Diphenyl:

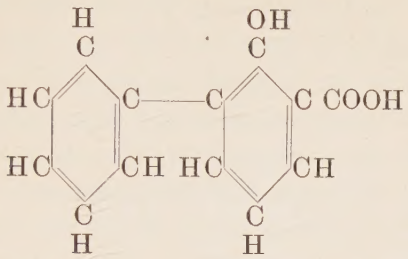


Ersetzen wir im Benzolring zwei Wasserstoffatome, einen durch OH, einen zweiten durch COOH, so kommen wir zur Salicylsäure:



von der aus wir gleich zu unserer Säure gelangen, wenn wir das Hydroxyl und das Carboxyl nicht in den

Benzolring, sondern in den Diphenylring einsetzen: o-Oxydiphenylcarbonsäure



In Anbetracht dieser chemischen Zusammensetzung glaube ich berechtigt zu sein, für unseren Körper den Namen

Phenylsalicylsäure

vorzuschlagen; in der Folge meiner Arbeit werde ich mich dieses Namens bedienen.

Anknüpfend an die bekannte antibacterielle Wirkung der Salicylsäure, habe ich auch die Phenylsalicylsäure hauptsächlich auf ihre bacterientödtende Eigenschaft untersucht und mit der Salicylsäure verglichen. Weiterhin habe ich die toxischen und physiologischen Eigenschaften des Natronsalzes der Säure experimentell festzustellen versucht, da eine Untersuchung der Säure selbst wegen ihrer geringen Löslichkeit keinen Erfolg versprach.

Die Phenylsalicylsäure, nach einem von Dr. R. Hirsch angegebenen Verfahren in der chemischen Fabrik von Dr. F. v. Heyden Nachfolger dargestellt, wurde mir von der genannten Fabrik bereitwilligst zu meinen Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Sie stellt ein weisses Pulver dar, welches sich in Wasser nur sehr schwer löst. Die Löslichkeit der Säure ist eine verschiedene,

je nachdem wir destillirtes Wasser oder gewöhnliches hartes Leitungswasser nehmen; in ersterem löst sie sich nur etwa im Verhältniss 1 : 10000, während in Leitungswasser sie sich etwa zwei bis drei Mal leichter löst. Doch haben wir in der Leitungswasserlösung wohl nicht die Säure gelöst, sondern ein Salz, wahrscheinlich ein Kalksalz; denn versetzen wir eine derartige Lösung der Säure mit Salzsäure oder Salpetersäure, so entsteht ein weisser Niederschlag; dieser bildet sich nicht, wenn wir eine Lösung mit destillirtem Wasser haben, wohl aber wird auch sonst aus Salzlösungen die Säure durch andere Säuren gefällt.

Die Phenylsalicylsäure löst sich leichter in Alkohol, Aether und Glycerin; namentlich wird sie leicht von heissem Glycerin gelöst; beim Erkalten dieser Lösung bildet sich dann eine weisse, salbenähnliche Masse.

Die wässrigen oder die alkoholischen Lösungen, auch die Lösungen in Glycerin geben mit Eisenchlorid ebenso wie die Lösungen der Salicylsäure eine violette Farbe, die noch in sehr verdünnten Lösungen erkennbar ist.

Eine besondere Farbenreaction für unsere Säure gegenüber der Salicylsäure ist mir nicht bekannt; zu unterscheiden ist sie sehr leicht von der Salicylsäure dadurch, dass sie viel schwerer löslich ist als letztere.

Die antiseptische Kraft der Phenylsalicylsäure wurde an vier verschiedenen Bacterienarten geprüft und zwar am Staphylococcus aureus, am Heubacillus, am Micrococcus prodigiosus und am Milzbrandbacillus und seinen Sporen. Ich habe zu gleicher Zeit und in gleicher Weise immer Controlversuche mit der Salicylsäure an-

gestellt und so die Wirkungen beider Stoffe mit einander verglichen.

Um mein Resultat vorweg zu nehmen, so kann ich behaupten, dass die antiseptische Kraft der Phenylsalicylsäure zum mindesten nicht geringer ist als die der Salicylsäure, dass sie sich gegenüber den Staphylococcen und dem Heubacillus als stärker erwiesen, dem Milzbrandbacillus gegenüber ungefähr gleich erwiesen hat, wogegen sie allerdings beim Micrococcus prodigiosus versagte.

Ich will hier nun einige von meinen Versuchsprotokollen folgen lassen, um so meine Versuchsanordnung zeigen zu können:

Versuchsreihe mit Staphylococcus aureus.

Ich impfte am 15. XII. 1891 neun Fleischbouillongläser (10 ccm Bouillon) mit Staphylococcus aureus, setzte sofort zu vier Gläsern davon Phenylsalicylsäure in Dosen von 0,1, 0,05, 0,02, 0,01, zu vier Gläsern Salicylsäure in denselben Mengen und benutzte das neunte als Controle; es zeigte sich, dass 0,02 Phenylsalicylsäure das Wachsthum der Bacillen verhinderte und 0,05 sie tödtete, während 0,05 Salicylsäure die Bacillen noch nicht tödtete. (Tabelle s. S. 10.)

Von diesen Bouillongläsern werden am 28. XII. von jedem je ein neues Bouillonglas geimpft, um dadurch erkennen zu können, in welchem Glase sich lebende Bacterien finden. Es zeigt sich, dass ausser in dem Controlglase noch in zwei Gläsern mit Phenylsalicylsäure und in drei Gläsern mit Salicylsäure entwicklungsfähige Bacillen sich finden.

Tabelle.

Bouillon-gläser beschickt mit	Verhalten der Gläser am					
	16. XII.	17. XII.	18. XII. bis 22. XII.	23. XII. bis 25. XII.	26. XII. bis 5. I.	6. I. bis 3. II.
0,01 Phenyls.	klar	klar	schwach trübe	schwach trübe	schwach trübe	trübe
0,02 -	klar	klar	klar	klar	klar	klar
0,05 -	klar	klar	klar	klar	schwach trübe*)	trübe*)
0,1 -	klar	klar	klar	schwach trübe*)	schwach trübe*)	trübe*)
0,01 Salicyls.	schwach trübe	trübe	trübe	trübe	trübe	trübe
0,02 -	klar	klar	klar	klar	klar	klar
0,05 -	klar	klar	klar	klar	klar	trübe*)
0,1 -	klar	klar	klar	klar	klar	trübe*)
Controle . . .	trübe	trübe	trübe	trübe	trübe	trübe

Bouillongläser abgeimpft von	Verhalten derselben am		
	29. XII.	30. XII.	31. XII. bis 3. II.
0,01 Phenyls. .	schwach trübe	schwach trübe	schwach trübe
0,02 - .	klar	schwach trübe	schwach trübe
0,05 - .	klar	klar	klar
0,1 - .	klar	klar	klar
0,01 Salicyls. .	trübe	trübe	trübe
0,02 - .	klar	klar	trübe
0,05 - .	klar	schwach trübe	trübe
0,1 - .	klar	klar	klar
Controle	trübe	trübe	trübe

*) Die Trübung in diesen Gläsern ist nicht durch Bacillen bewirkt, sondern durch einen chemischen Vorgang.

In einer zweiten Versuchsreihe stellte ich fest, wie vollentwickelte Culturen von unserem Körper beeinflusst werden.

Zu diesem Zwecke impfte ich neun Bouillongläser am 30. XII. 91 mit Staphylococcus aureus und that erst am folgenden Tage, nachdem die Gläser vollständig getrübt waren, die Phenylsalicylsäure resp. die Salicylsäure hinzu. Am 4. I. wurden dann die Abimpfungen und zwar diesmal auf Gelatine vorgenommen.

Auch hier zeigte sich, dass die Phenylsalicylsäure stärker wirkt als die Salicylsäure.

In der hier folgenden Tabelle bezeichnete ich die steril gebliebenen Gläser mit „0“, die andern mit „+“.

Gläser abgeimpft von Bouillongläsern mit	Verhalten der Gläser am		
	5.I.	6.I.	7.I.-3.II.
0,01 Phenyls. .	0	+	+
0,02 - .	0	0	+ ganz kleine Punkte
0,05 - .	0	0	0
0,1 - .	0	0	0
0,01 Salicyls. .	+	+	+
0,02 - .	0	+	+
0,05 - .	0	0	0
0,1 - .	0	0	0
Controle	+	+	+

Ganz ähnlich waren die Resultate, die ich aus den Versuchen mit dem Heubacillus gewann. Die Heubacillen leisteten der Phenylsalicylsäure noch viel weniger Widerstand als die Staphylococcen. Auch hier wirkte unsere Säure viel kräftiger als die Salicylsäure. Die

Versuche wurden in derselben Weise angestellt wie der erste Versuch, nur wurde nicht wieder auf Bouillon abgeimpft, sondern auf schräg erstarrtem Agar.

Bouillongläser geimpft am 4. II. beschickt mit	5. II.-6. II.	7. II.-8. II.
0,01 Phenyls. .	klar	schwach trübe
0,02 - .	klar	klar
0,05 - .	klar	klar
0,1 - .	klar	klar
0,01 Salicyls. .	trübe	trübe
0,02 - .	trübe	trübe
0,05 - .	klar	klar
0,1 - .	klar	klar
Controle	trübe	trübe

Die Beobachtung dieser Gläser reicht bis zum 3. III. Es traten nur wie im ersten Versuch Trübungen, die auf chemischer Grundlage beruhen, ein.

Die Tabelle der abgeimpften Agargläser stellt sich folgendermaassen dar:

0,01 Phenyls. .	0
0,02 - .	0
0,05 - .	0
0,1 - .	0
0,01 Salicyls. .	+
0,02 - .	0
0,05 - .	0
0,1 - .	0
Controle	+

Am 9. II. wurde von den ersten Heubacillengläsern zum zweiten Male abgeimpft, um zu ersehen, ob inzwischen eine Aenderung eingetreten sei. Wir erhielten dieselbe Tabelle, nur in dem von 0,02 Salicylsäure abgeimpften Glase trat auch Bacillenwachsthum ein.

Ein ganz unerwartetes Resultat erhielt ich aus den Versuchen mit dem Micrococcus prodigiosus; hier erwies sich die Phenylsalicylsäure vollständig machtlos, während die Salicylsäure in gewöhnlicher Weise auch diese Bacterien vernichtete. Ob hierbei das durch die Culturen gebildete Trimethylamin eine Rolle spielt, habe ich nicht feststellen können.

Weit günstiger fielen die Versuche aus, die ich mit Milzbrandbacillen anstellte; da kam ich zu ähnlichen Resultaten wie bei den Versuchen mit Staphylococcen und Heubacillen.

Ich legte am 7. V. neun Milzbrandculturen an und that zu acht davon die bekannten Mengen der Substanzen; am 9. V. wurden die Abimpfungen auf Agargläser gemacht, und es zeigte sich, dass ausser in dem Controlglase nur in dem von dem schwächsten Phenylsalicylsäureglase abgeimpften eine Milzbrandcolonie aufgegangen war.

Bei diesem Versuche handelt es sich nur um Milzbrandbacillen, denn die Culturen waren bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gezogen, bei welcher sich keine Sporen zu entwickeln pflegen.

In einem anderen Versuch arbeitete ich mit Milzbrandsporen, die ich in einem Brutschrank bei Körpertemperatur züchtete.

Ich tränkte kleine, etwa 1 cm lange Seidenfäden mit einer Aufschwemmung von Sporen in Kochsalzlösung. Mäuse, die mit diesen Fäden, die nachher getrocknet waren, geimpft wurden, starben in 24 bis 26 Stunden.

Am 14. VI. bereitete ich mir 10 ccm concentrirter wässriger Phenylsalicylsäurelösung, eine gleiche Menge concentrirter Salicylsäurelösung und eine Lösung dieser Säure von 1 : 10 000, beschickte damit drei sterilisirte Reagensgläser und that in ein viertes 10 g Aqua destillata. In jedes Glas wurde ein Seidenfaden gethan. Diese Gläser wurden 24 Stunden stehen gelassen, und dann wurde mit jedem Faden je eine Maus geimpft. Es starben alle vier Mäuse und zwar als erste die Maus, welche mit dem Faden aus der concentrirten Salicylsäure geimpft war, als zweite die aus destillirtem Wasser und dann die beiden anderen aus schwacher Salicylsäure- und Phenylsalicylsäurelösung.

Ich will aus dieser Reihenfolge keine Schlüsse ziehen, da ich mir wohl bewusst bin, dass bei diesen Thierversuchen der Individualismus jedes einzelnen Thieres eine grosse Bedeutung hat, und dass hier Grösse und Alter eine wichtige Rolle spielen.

Wenn ich nun das Facit aus diesen meinen bacteriellen Versuchen ziehe, so kann ich wohl mit gutem Recht sagen, dass die Phenylsalicylsäure als Antisepticum der Salicylsäure zum mindesten nicht nachstehe.

Ich komme nun zum zweiten Theil meiner Arbeit, zur Besprechung der physiologischen Wirkung des Natronsalzes der Phenylsalicylsäure bei Thieren.

Die Versuche wurden angestellt mit jedesmal frisch bereiteten Lösungen der Säure in einer Natroncarbonatlösung. Die Säure löst sich in diesem kohlensauren Alkali unter reichlicher Entwickelung von Kohlensäure. Die Lösung geht etwas schneller bei gelindem Erwärmen vor sich.

Die auf diese Weise bereitete Lösung hat einen gelblichen Farbenton, der nach einigen Tagen zu einem hellbraunen nachdunkelt; doch tritt diese Farbenveränderung viel langsamer ein und wird durchaus nicht so intensiv, wie bei gleichen Natriumsalicylatlösungen.

Die Lösung meines Natronsalzes der Phenylsalicylsäure fluorescirte etwas.

Beschäftigen wir uns zuerst mit der Wirkung des Natronsalzes unserer Säure auf Kaltblüter, auf Frösche. Der vorherrschende Zug bei dem Intoxicationsbilde, das diese Thiere liefern, ist die Lähmung der Extremitäten nach einem immer sehr deutlich ausgesprochenen Excitationsstadium. Die Lähmung ist zuerst lange Zeit hindurch eine rein centrale, erst nach Stillstand des Herzens tritt die peripherische Lähmung hinzu.

Das zweite, das einem bei einer solchen Intoxication auffällt, ist das Verhalten der Athmung. Die zuerst beschleunigte Athmung wird bald langsamer und angestrengter und hört sehr bald ganz auf, lange bevor das Herz zu schlagen aufhört.

Die Herzthätigkeit selbst nimmt, nachdem sie einige Zeit auf der Höhe der Norm geblieben ist, stetig ab.

Ganz ähnliche Bilder bekommen wir bei Intoxicationen mit denselben Lösungen und der gleichen Menge salicylsauren Natrons.

Ich lasse hier einige Versuchsprotokolle folgen, aus denen sich das eben Gesagte ableiten lässt.

23. XI. 1891. Einem Frosch von mittlerer Grösse wird 1 ccm einer Lösung von 0,5 Phenylsalicylsäure in 10 ccm Na_2CO_3-Lösung (diese Lösungen in dieser Concentration wurden bei Fröschen immer benutzt)

2 Uhr 32 Min. unter die Rückenhaut gespritzt. Nach kurzer Ruhezeit springt der Frosch sehr lebhaft unter der über ihn gestülpten Glasglocke umher.

2 - 36 - beruhigt er sich ein wenig, doch dauern seine ungeschickten Bewegungen immer noch fort.

2 - 37 - Der Frosch streckt von Zeit zu Zeit ein oder beide Hinterbeine krampfhaft aus, zieht sie jedoch immer wieder zurück.

2 - 38 - Der Frosch setzt noch einem Versuch von meiner Seite, ein Hinterbein zu strecken, wirksamen Widerstand entgegen.

2 - 40 - Das Bein wird erst längere Zeit nach dem Ausstrecken zurückgezogen.

2 - 41 - Auch die Vorderbeine zeigen schon Lähmungserscheinungen, der Frosch hält sie vorn über der Brust gefaltet und stützt sich nicht auf dieselben.

2 - 43 - Es gelingt, den Frosch auf den Rücken zu legen, eine Procedur, die er sich bekanntlich normaler Weise nicht so leicht gefallen lässt.

2 - 47 - Das Herz wird durch Abpräpariren des Sternums freigelegt, es werden vier Contractionen in der Minute gezählt.

3 - 4 - Das Herz bleibt stehen. Contractionen erfolgen nur auf mechanischen Reiz. Es werden die NN. ischiadici freigelegt und mit Inductionsströmen gereizt. Der Muskel zuckt bei einem Rollenabstand von 49 cm.

4 Uhr 16 Min. Auch jetzt contrahirt sich noch das Herz auf mechanischen Reiz. Es wird das Rückenmark zerstört und dabei keine Bewegungen wahrgenommen.

Bei einem weiteren Versuch wird gleich von Anfang an auf die Herzaction geachtet. Der Frosch wird zu diesem Zwecke auf ein Korkbrett gespannt und das Herz durch Abpräpariren des Sternums freigelegt. Es ergiebt sich dabei folgende Pulsfrequenztabelle.

Zeit	Pulszahl	Bemerkungen
12 Uhr 55 Min.	36	
1 - 3 -	36	Injection von 1 ccm einer 5proc. Natriumphenylsalicylatlösung unter die Haut des rechten Oberschenkels.
1 - 5 -	34	Der Frosch macht starke Bewegungen. Herzaction sehr kräftig.
1 - 7 -	32	
1 - 8 -	22	Das Herz dilatirt sich sehr stark. Die Contractionen geschehen wurmförmig.
1 - 10 -	20	Unregelmässige Herzaction.
1 - 11 -	24	Das rechte Bein ist vollständig gelähmt, das linke Bein ist ermattet.
1 - 15 -	22	
1 - 18 -	20	
1 - 20 -	18	
1 - 23 -	12	Der Ventrikel wird in der Systole nicht mehr vollständig contrahirt.
1 - 31 -	10	
1 - 36 -	8	Herzaction wird immer schwächer.
1 - 45 -	6	
2 - 3 -	5	Ganz unregelmässige Herzaction, bald kurze, bald lange Pausen zwischen den einzelnen Contractionen.
2 - 6 -	6	
2 - 8 -	3	
2 - 14 -	4	
2 - 22 -	4	

Zeit	Pulszahl	Bemerkungen
2 Uhr 30 Min.	—	In Zwischenräumen von einigen Minuten erfolgen noch einzelne Contractionen.
3 - 25 -	—	Herzaction nicht mehr erregbar.

Es werden jetzt beide Nervi ischiadici freigelegt: der rechte Ischiadicus (am rechten Bein wurde injicirt) ist nicht erregbar, dagegen besitzt der linke vollkommene Erregbarkeit.

Nach diesem Versuche war es klar, dass durch die Phenylsalicylsäure eine centrale und eine örtliche Lähmung erzeugt wird. Dass die Lähmung eine centrale ist, zeigte ich noch durch mehrere Versuche, in denen ich die eine Art. iliaca unterband, dann injicirte und sofort nach Herzstillstand die Erregbarkeit der Nerven untersuchte; ich fand beide Nervi ischiadici in gleicher Weise gut erregbar.

Doch wurde ich durch Versuche, die ich in ähnlicher Weise mit salicylsaurem Natron anstellte, darauf aufmerksam gemacht, dass es von grosser Wichtigkeit ist, auf die Zeit zu achten, welche nach dem Herzstillstand bis zur Reizung der Ischiadici verflossen ist; reizt man nämlich die Nerven erst etwa zwei Stunden nach Stillstand des Herzens, so findet man, dass der Nerv der nicht operirten Seite entweder gar nicht, oder nur ganz schwach erregbar ist, während der Nerv der andern Seite, da wo die Arteria iliaca unterbunden war, seine vollständige Erregbarkeit bewahrt hatte. Ganz ebenso verhielt es sich bei der Salicylsäure.

Ich will hier das Protokoll eines Versuches folgen lassen, bei dem ich gleichzeitig zwei Frösche, einen mit Natriumsalicylat, den zweiten mit Natriumphenylsalicylat behandelte.

4. VII. 1892. Zwei Fröschen wird je die linke Arteria iliaca unterbunden.

11 Uhr 5 Min. Frosch No. I bekommt 1 ccm einer 5 proc. Natriumsalicylatlösung, No. II 1 ccm einer 5proc. Phenylnatriumsalicylatlösung unter die Haut des Bauches gespritzt.

11 - 16 - Frosch No. II ist schon ziemlich schwach, No. I sitzt noch ordentlich aufrecht.

11 - 20 - Frosch No. II lässt sein Bein ohne grossen Widerstand ausstrecken, während No. I sich noch wirksam dem Ausstrecken widersetzt.

11 - 25 - No. I zeigt jetzt fast dieselbe Schwäche wie No. II.

11 - 30 - No. II lässt sich ohne zu grossen Widerstand auf den Rücken legen, während No. I stärkeren Widerstand leistet, wenn er sich auch aus der Rückenlage nicht wieder aufrichten kann.

11 - 40 - Beide Frösche befinden sich in demselben Schwächezustande, bei beiden sind keine Athembewegungen mehr zu beobachten.

11 - 48 - Bewegungen erfolgen nur auf starke mechanische Reize, vielleicht etwas kräftiger bei Frosch I.

2 - 10 - Untersuchung der Nervi ischiadici; bei beiden Fröschen ähnliche Resultate: beide linke Nervi erregbar, No. I bei 40 cm, No. II bei 30 cm Rollenabstand; beide rechte Ischiadici vollständig unerregbar, auch contrahiren sich die Muskeln der rechten Seite nicht auf directen elektrischen Reiz.

Aus diesem Versuch ersieht man, dass bei beiden Säuren zu gleicher Zeit zu der centralen die peripherische Lähmung hinzutritt und zwar erst längere Zeit nach dem Herzstillstand, und ferner sieht man, wie ähnlich die toxische Wirkung beider Säuren ist.

In einem weiteren Versuche beobachtete ich speciell die Athmung im Vergleich zur Herzaction. Ich konnte feststellen, dass die Athmung gelähmt war, während das Herz noch 12 Contractionen in der Minute machte.

Die Wirkung der Phenylsalicylsäure ist also schliesslich eine vorherrschend lähmende in allen Systemen des Organismus der Kaltblüter.

Nicht ganz so verläuft eine Vergiftung bei Warmblütern (Kaninchen) mit Natriumphenylsalicylat. Was zuerst die Dosirung betrifft, so benutzte ich meist eine 10 proc. Lösung des Natronsalzes. Die tödtliche Dosis betrug etwas weniger als 0,7 g pro Kilo des Thieres subcutan. 0,5 g wurde noch gut vertragen, ohne sichtbare Störungen zu machen.

Es folge hier das Protokoll eines Versuches, bei dem ein Kaninchen nach Injection der tödtlichen Dosis unter den gewöhnlichen Symptomen zu Grunde gegangen war.

15. III. 1892. Graues Kaninchen mit einem Gewicht von 1370 g.

Zeit	Pulszahl	Bemerkungen
4 Uhr 50 Min.	250	
5 - — -	300	Injection von 9 ccm einer 10 proc. Natriumphenylsalicylatlösung.
5 - 12 -	204	
5 - 14 -		Die Athmung ist sehr angestrengt, das ganze Thier bewegt sich bei jedem Athemzuge.
5 - 17 -	280	
5 - 25 -		Es zeigt sich eine Schwäche der Extremitäten, jedoch können diese noch willkürlich bewegt werden.

Zeit	Pulszahl	Bemerkungen
5 Uhr 30 Min.	160	Puls ist sehr unregelmässig, bald schneller, bald langsamer, und schwankt zwischen 140 und 200.
5 - 32 -	152	
5 - 33 -	116	
5 - 34 -		Das Thier wird etwas unruhig und streckt den Kopf in die Höhe.
5 - 35 -		Das Kaninchen stürzt hin; sehr langdauernde Athemzüge; die Herzschläge werden bald unfühlbar, krampfhafte Respiration; Tod. Beide Ventrikel sind mit Blut gefüllt. Lunge von hellrother Farbe.

Bei diesem Versuche erfolgte der Tod in einem ziemlich kurzen Zeitraum nach der Injection. Bei anderen Versuchen liess der Tod häufig viel länger auf sich warten, und doch war oben die Dose keine übermässig grosse; eine etwas kleinere Dose, 0,5 g pro Kilo, machte öfters keine bestimmten Erscheinungen.

Einem solchen Thiere, das einmal 0,5 g pro Kilo bekommen hatte, gab ich am nächstfolgenden Tage die tödtliche Dosis. Das Thier starb unter ähnlichen Erscheinungen wie das hier im letzten Versuch erwähnte. Doch war es schon bei der Section dieses Thieres auffällig, dass das Blut eine der Chokolade ähnliche Farbe hatte; bei der spectroskopischen Untersuchung zeigte sich auch der charakteristische Methämoglobinstreifen. In keinem der folgenden Versuche ist mir weiterhin gelungen, je wieder Methämoglobin im Blute nachzuweisen, trotzdem dass ich den erwähnten Versuch mit scheinbar denselben Versuchsbedingungen wiederholte.

Wir haben in dem als Tabelle angegebenen Versuche gesehen, wie die Pulsfrequenz nicht lange vor dem Tode ziemlich plötzlich abnimmt; deutlicher und genauer kann man diese Thatsache bei einem Versuche beob-

achten, den ich am Kymographion angestellt habe; zugleich ist auch bei diesem Versuche der Blutdruck verzeichnet, der, wie wir sehen werden, in ähnlicher Weise wie die Pulsfrequenz, erst kurze Zeit vor dem Tode zu fallen anfängt.

22. VII. Kaninchen, 1700 g schwer; in die Carotis wird eine Glascanüle eingebunden und mit dem Hüertleschen Kymographion in Verbindung gebracht.

Zeit	Pulszahl	Diastolischer u. systolischer Blutdruck	Bemerkungen
11 Uhr 34 Min.	180	86—110	Normal.
11 - 39 -	224	86—112	Nach der Injection von 15 ccm 10 proc. Natriumphenylsalicylatlösung.
11 - 45 -	230	90—112	
11 - 50 -	207	92—118	
11 - 55 -	228	88—115	
12 - — -	238	90—115	
12 - 6 -	258	90—116	
12 - 15 -	250	90—123	
12 - 22 -	235	86—121	Deutliche Rückstosselevation.
12 - 32 -	222	80—118	
12 - 45 -	204	82—110	
1 - — -	226	81—114	Zwei deutliche diastolische Erhebungen.
1 - 5 -	210	92—119	Nach der Injection von 5 ccm.
1 - 15 -	260	88—115	
1 - 28 -	280	94—125	Nach der Injection von 10 ccm.
1 - 30 -	234	82—112	Deutliche Rückstosselevation.
1 - 40 -	223	79—118	Anfang d. Sinkens d. Blutdruckes.
1 - 45 -	227	74—114	
1 - 47 -	222	64—95	Pulsus bigeminus.
1 - 50 -	275	50—60	Pulsus celer.
1 - 52 -	115	48—82	Anfang der Pulsverlangsamung.
1 - 53 -	125	72—78	
1 - 54 -	138	37—78	
1 - 54½ -	108	27—72	
		32—65	

Zeit	Puls-zahl	diastolischer u. systolischer Blutdruck	Bemerkungen
1 Uhr 55 Min.	66	10—34	Die Verlangsamung und das Sinken des Blutdruckes nimmt mit jedem Schlage zu.
1 - 56 -	todt.		

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass eine deutliche Beeinflussung der Pulsfrequenz erst kurz vor dem Tode zu sehen ist, während der Blutdruck schon etwas früher zu fallen anfängt.

Die bemerkenswertheste Aenderung in dem Aussehen des Pulses besteht darin, dass der aufsteigende Schenkel immer höher wird und der absteigende immer steiler abfällt, eine Aenderung, die etwa zu gleicher Zeit mit dem Sinken des Blutdruckes deutlich wird.

Diese Beeinflussung der Herzthätigkeit tritt noch deutlicher hervor, wenn wir die Phenylsalicylsäure nicht subcutan, sondern intravenös geben. Bei dieser Applicationsweise ist natürlich die tödtliche Dosis eine viel geringere; gewöhnlich starben die Thiere nach der Injection des dritten ccm der 10 proc. Lösung.

Zur Illustration des eben Gesagten will ich hier tabellarisch einen Versuch folgen lassen, bei dem ich die Lösung in die Vena jugularis injicirte, sie also direct in die Blutbahn brachte.

13. III. 1892. Kaninchen von 1000 g.

Zeit	Puls-zahl	Diastolischer u. systolischer Blutdruck	Bemerkungen
10 Uhr 32 Min.	228	80—90	Gewöhnlicher Puls.
10 - 38 -	222	80—90	Vor der Injection von 1 ccm.
	84	22—50	Während der Injection ist die Pulszahl und der Blutdruck auf diese Zahlen ziemlich plötzlich gefallen.

Zeit	Pulszahl	Diastolischer u. systolischer Blutdruck	Bemerkungen
10 Uhr 38 Min.	180	58—78	Nach der Injection steigt der Blutdruck und die Pulszahl allmählich wieder.
10 - 39 -	172	55—70	
10 - 45 -	180	60—75	Das Aussehen des Blutdruckes ist dem des normalen nahe gerückt.
10 - 48 -	190	68—80	Vor der zweiten Injection.
	108	18—45	Während der Injection.
	110	28—63	Nach der Injection.
10 - 49 -	74	47—78 (38—70)	
10 - 50 -	127	42—63	Langsames Ansteigen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz.
10 - 55 -	160	48—71	
11 - — -	168	55—73	Vor der 3. Injection.
	85	39—64	Während der Injection.
	0	0	Nach der Injection langsames Fallen des Zeigers bis auf 0, unterbrochen durch unregelmässige Pulsbewegungen bis zum Tode.

Die Aenderung des Pulses und des Blutdruckes als directe Folge der intravenösen Injection, die bedeutende Abnahme der Pulsfrequenz und das Sinken des Blutdruckes liessen die Annahme berechtigt erscheinen, dass durch die Injection der Phenylsalicylatlösung der Vagus gereizt würde; denn das Bild, das die Pulscurve während und nach der intravenösen Injection liefert, gleicht fast vollkommen der Pulscurve, die man bei einer elektrischen Reizung des Vagus zu sehen bekommt.

Es lag daher nahe, den Versuch in der Weise anzustellen, dass man die NN. vagi vor einer intravenösen Injection zerschnitt, um so ihre Betheiligung an der Aenderung des Pulses festzustellen.

Der Versuch, den ich am 13. VII. anstellte, be-

stätigte voll und ganz meine Erwartung. Zur Controle machte ich die erste Injection bei undurchschnittenem, aber freipräparirtem Vagus.

Die Curve ist ähnlich der beim vorigen Versuch erhaltenen. Nachdem der Puls ungefähr zur Norm zurückgekehrt war, durchschnitt ich die beiden Nerven, ein Zeitpunkt, der auf der Curve durch ein deutliches Steigen des Blutdruckes kenntlich ist. Bei der nun folgenden intravenösen Injection, wird die Pulscurve nur unwesentlich durch einige Unregelmässigkeiten geändert, kein Sinken des Blutdruckes, keine Abnahme der Pulsfrequenz. Bei der dritten Injection stirbt das Thier; ziemlich steil fällt der Blutdruck von seiner übernormalen Höhe auf Null herab.

Durch diesen Versuch ist bewiesen, dass durch intravenöse Injectionen der Phenylsalicylsäure der Vagus direct gereizt wird.

Ob auch durch subcutane Injectionen der Phenylsalicylsäure eine Reizung des Vagus stattfindet, das festzustellen, dienten mehrere andere Versuche. Bei einem von diesen wurden wie vorhin die Nervi vagi durchschnitten in dem Zeitpunkt, in dem sich ein Fallen des Blutdruckes und eine Abnahme der Schnelligkeit des Pulses bemerkbar macht; bei anderen Versuchen wurde in diesem Zeitpunkt 1 ccm einer 1 proc. Atropinlösung in die Vene injicirt. Namentlich bei einem dieser letzteren Versuche sieht man deutlich sofort und schon während der Injection den Blutdruck und die Pulsfrequenz steigen, um jedoch bald wieder auf ihr früheres Aussehen zurückzukommen. Bei einem anderen Versuch, den ich am 2. VIII. 1892 anstellte, trat das Sinken des Blutdruckes so plötzlich und so schnell ein, dass die

Wirkung der Atropininjection nur undeutlich zu sehen ist. Der Tod des Thieres unterbrach diesen Versuch.

Jedenfalls scheint es mir jedoch sicher zu sein, dass eine Vagusreizung auch bei subcutaner Injection der Phenylsalicylsäure stattfindet.

Interessant ist es, während einer Vergiftung mit Phenylsalicylsäure die Athmung zu beobachten. Während vor der Injection die einzelnen Athemzüge unregelmässig sind, nicht alle von gleicher Tiefe und von gleicher Zeitdauer, werden einige Zeit nach der subcutanen Injection die einzelnen Athemzüge gleichmässig, die ganze Respiration wird intensiver, es wird tiefer inspirirt und angestrengter exspirirt, und dabei folgen die einzelnen Athemzüge immer schneller aufeinander.

Die Beschleunigung in der Respiration, die wahrscheinlich auf eine Vagusreizung zurückgeführt werden muss, ist schon lange vor der Pulsverlangsamung deutlich. Mit den hohen Graden der Pulsverlangsamung sinkt nun auch die Athemfrequenz, die Exspirationen werden immer länger dauernd, secundenlang, bis schliesslich der Exitus erfolgt. Fast immer konnten einzelne Athemzüge noch nach dem Herzstillstand beobachtet werden. Es lässt sich daraus mit ziemlicher Gewissheit folgern, dass der Tod bei einer Intoxication mit Phenylsalicylsäure durch Herzlähmung eintritt und nicht durch die Respirationsstörungen bedingt wird.

Ich habe noch von zwei Versuchen zu berichten, bei denen ich Kaninchen mit kleineren Dosen längere Zeit hindurch bis zu ihrem Tode behandelt habe. Das eine Thier, 1270 g schwer, bekam 13 Tage hindurch immer 0,1 g der Säure in 3—4 g Natroncarbonatlösung gelöst subcutan, das andere Thier, 1180 g schwer, bekam

per os vermittelst der Schlundsonde 0,24 g und später 0,36 g 11 Tage hindurch.

Diese Versuche, die hauptsächlich deswegen angestellt waren, das Verhalten der Urinsecretion festzustellen, sind einigen Schwierigkeiten begegnet.

Eine Veränderung in der Menge des Urins konnte nicht festgestellt werden, da häufig von den Thieren in geradezu geschickter Weise ein grosser Theil des Urins zum Käfig hinaus entleert wurde.

Der Urin der Versuchsthiere war meistens eiweissfrei, doch entstand in den letzten Tagen des Versuchs meistens bei der gewöhnlichen Eiweissprüfung durch Zusatz von Säuren eine Trübung; diese Trübung konnte auch von der im Urin enthaltenen Phenylsalicylsäure, die sich durch Eisenchlorid nachweisen liess, herrühren.

Schüttelte ich den Urin nach Zusatz von Salpetersäure mit Aether aus, so gelang es mir häufig nicht, die ganze Trübung zu beseitigen; der Rest der Trübung muss also wohl auf das Vorhandensein von Eiweiss zurückgeführt werden

Auch die Sectionen lieferten keine beweisenden und übereinstimmenden Thatsachen.

Im ersteren Falle waren Veränderungen an den Nieren zu bemerken, Blutextravasate unter der Kapsel und Trübung des Epithels in den gewundenen Harnkanälchen.

Im zweiten Falle zeigten die Nieren eine auf Methämoglobin verdächtige Braunfärbung; jedoch konnte eine spectroskopische Blutuntersuchung nicht gemacht werden, da ich von diesem Thiere kein flüssiges Blut erhalten konnte.

Im Ganzen kann ich nach diesen Versuchen sagen, dass kleine Dosen meiner Substanz nicht schlecht vertragen wurden.

Vergleiche ich nun die Wirkung der beiden Salze, des Natronsalzes der Phenylsalicylsäure und der Salicylsäure, so komme ich zu dem Schlusse, dass beide Körper sich sehr ähnlich verhalten, dass jedoch das Natronsalz der Phenylsalicylsäure um ein geringes giftiger ist.

Was die praktische Anwendbarkeit unserer Säure betrifft, so kommt hier vor allem ihre antiseptische Wirkung in Betracht. Bei ihrer geringen Löslichkeit in Wasser kann sie ganz ohne Bedenken als Wundantisepticum und als trockenes Streupulver angewendet werden.

Ueber die Verwendbarkeit des Salzes in der inneren Medicin lässt sich bis jetzt noch nichts Bestimmtes sagen.

Ich beabsichtige, hierüber und auch noch über die Verwendung der Säure in der Wundbehandlung Versuche anzustellen und werde zur Zeit darüber berichten.

Zum Schlusse spreche ich Hrn. Professor Dr. Liebreich, sowie Hrn. Dr. Langgaard für die Anregung zu dieser Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei derselben meinen wärmsten Dank aus.

Thesen.

I.

Einer Ausbreitung der Cholera wird dadurch wirksam entgegengearbeitet, dass man das Publikum über das Wesen dieser Krankheit möglichst aufklärt.

II.

Eine gute künstliche Säuglingsernährung ist der Ernährung durch eine unbekannte Amme vorzuziehen.

III.

Das Benennen von chemischen Körpern, die in die Medicin eingeführt werden sollen, nach irgend einer ihrer Wirkungen ist unstatthaft.

Lebenslauf.

Verfasser Felix Bock, mosaischer Religion, Sohn des emeritirten Lehrers Eduard Bock, wurde am 20. December 1868 zu Nakel (Netze) geboren. Seinen ersten Unterricht erhielt er daselbst in der Gemeindeschule und absolvirte dann das dortige Gymnasium, welches er Ostern 1888 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Im April 1888 wurde er an der Berliner Universität in der medicinischen Facultät inscribirt, absolvirte daselbst seine ganze Studienzeit und bestand Ostern 1890 die ärztliche Vorprüfung und Ostern 1892 sein Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen, Kliniken und Curse der Herren Professoren und Docenten:

v. Bardeleben, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Burchardt, Busch, Fasbender, Falk, Fritsch, Gerhardt, Gusserow, Guttmann, Hertwig, v. Hofmann (†), Jacobsohn (†), Langgaard, Leyden, Liebreich, Mendel, Paulsen, Preyer, Remak, Rubner, Schöler, Schweigger, Schweninger, R. Virchow, Waldeyer.

Allen diesen Herren, seinen hochverdienten Lehrern, spricht Verfasser seinen aufrichtigsten Dank aus.